

## Description OF DE1080265

Procedures for the production of medicament preparing with protracted effect from active substances and protective agents, orally which can be used, for the production of medicaments with protracted effect were used so far a large number of course materials. Above all for this purpose high-molecular materials of the most diverse kind were used, e.g. cellulose derivatives and Polyvinyl compounds (see USA.-Patentschrift 2805977).

Since the medicament preparing with protracted effect are manufactured usually by the fact that first a solution of the plastic in an organic solvent is prepared, in which the medicament is then suspended or which is up-sprayed on the medicament, then the solubility is in organic solvents a condition with these materials.

Further conditions are the following: The applicable materials must be absolutely innocuous and well compatible. Furthermore they must be split up either in the stomach or in the intestine, so that the medicament can be also absorbed. Finally the casing material must possess a hard wax-like consistency, in order to be sufficient resistant against mechanical loads, so that liquid and brittle crystalline materials are unsuitable.

The casing material must be chemically steady and may not with the medicament react.

It was now surprisingly stated that the fatty acid esters of the sugars possess these characteristics of a casing material, and it was found the fact that one can make medicament preparing with protracted effect, orally which can be used, of active substances and protective agents by the fact that one covers active substances with water-heavy soluble fatty acid ester of di and trisaccharides and to tablets injected or to suspensions processes the coated materials.

The absorption of the medicaments can by the fact changes to become that the fatty acid esters of the di and trisaccharide fatty acids, Glycerin ester of fatty acids, low melting waxes, e.g. paraffin wax or bees wax, as well as Lipoide, like e.g., lecithin and cholesterin, or water-soluble and/or water-dispersable fatty acid esters by Di and trisaccharides to be added.

During the production of the coated active substances it can be appropriate that one adds additionally still wetting agents to the melted casing materials, in order to cause thereby a better wetting of the active substance. As wetting agents preferably nichtionogene emulsifying agents can be used.

The aforementioned water-heavy soluble, water-soluble and easily dispersible fatty acid esters of di and trisaccharides are well-known, out: L. Osipow, D. Marra and W. C. York, Soap and chem. Special, 1956, S. 1, L. Osipow, Parfums, Cosmétique, Savons, 131, 5. 17 (1957), L. Osipow, F. D. Snell and W. C. York, Ind. Closely. Chem. one, 48, S. 1459 (1956), L. Osipow, F. D. Snell and A. Finchler, J. Am. Oil Chem. Soc., 33, S. 424 (1956), 34, S. 185 (1957), 35, S. 65 and 127 (1958).

The fact that the fatty acid esters of the sugars for the stressed purpose would be suitable was quite surprising, since a large number of other fatty acid esters than casing material is completely unsuitable, e.g. Isopropylpalmitat, the fat oils, the fats themselves etc..

According to invention used the sugar esters possess the also straight desired splitting-up bar by enzymes. It is surprisingly small, and only a small part of the connection is actually split up under physiological conditions. This partial fissileness is sufficient however, in order to ensure the absorption of the medicament in the organism. A too fast fissileness would exert against it an unfavorable influence on the protracted effect.

A very substantial advantage of the stressed sugar esters is also the fact that when its splitting physiological fragments develop. By this not unexpected, but very favourable characteristic the sugar esters before all other casing materials are characterised.

According to invention used the coat materials permit it, a casing of active substances also without preceding release in organic solution average to manufacture, so that on use of these materials more economically can be gearbeit.

The production of the coats can be made by the fact that one sputters the medicament in the melted coating material dispersed and afterwards at high temperature in a spray drier, or thus that the medicament is mixed at high temperature by means of a mixing apparatus (snail) with the casing material. In this case the received product must after cooling off in a mill to a powder will grind.

The powders received in the different procedures can be used either as such or granulated afterwards or injected to tablets or be processed in water using of suspension auxiliary materials to a suspension.

Opposite the pure medicine materials the in such a way manufactured products possess, like bioassays resulted in, a good protracted effect.

#### Example

120 g Saccharosepentastearat are melted by heating up on 1000 C. Into this melt 100 g2 [ 41-Aminobenzolsulfonamidoj -4 becomes methylpyrimidin dispersed. The suspension is transferred afterwards at 1000 C by atomization in a spray drier into a dry powder.

PATENTANSPROCHE: 1. Procedure for the production of medicament preparing orally which can be used marked by protracted effect from active substances and protection materials, by the fact that one covers active substances with eat-make more difficult-soluble fatty acid esters of Di and trisacchariden and over wrapped materials to tablets injected or to suspensions processed.



## AUSLEGESCHRIFT 1 080 265

F 26694 IVa/30h

ANMELDETAG: 30. SEPTEMBER 1958

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER  
AUSLEGESCHRIFT: 21. APRIL 1960

1

Zur Herstellung von Arzneimitteln mit protrahierter Wirkung sind bisher eine große Anzahl von Überzugstoffen verwendet worden. Vor allem sind für diesen Zweck hochmolekulare Stoffe der verschiedensten Art verwendet worden, wie z. B. Cellulosederivate und Polyvinylverbindungen (vgl. USA.-Patentschrift 2 805 977).

Da die Arzneimittelzubereitungen mit protrahierter Wirkung meist dadurch hergestellt werden, daß zunächst eine Lösung des Kunststoffes in einem organischen Lösungsmittel bereitet wird, in der das Arzneimittel dann suspendiert wird oder die auf das Arzneimittel aufgesprüht wird, so ist bei diesen Stoffen die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln Voraussetzung.

Weitere Voraussetzungen sind folgende: Die in Frage kommenden Stoffe müssen absolut ungiftig und gut verträglich sein. Sie müssen ferner entweder im Magen oder im Darm aufgespalten werden, damit das Arzneimittel auch resorbiert werden kann. Schließlich muß der Umhüllungsstoff eine hartwachsartige Konsistenz besitzen, um gegen mechanische Beanspruchungen genügend widerstandsfähig zu sein, so daß flüssige und spröde kristalline Stoffe ungeeignet sind. Der Umhüllungsstoff muß chemisch beständig sein und darf nicht mit dem Arzneimittel reagieren.

Es wurde nun überraschenderweise festgestellt, daß die Fettsäureester der Zucker diese Eigenschaften eines Umhüllungsstoffes besitzen, und es wurde gefunden, daß man oral anzuwendende Arzneimittelzubereitungen mit protrahierter Wirkung aus Wirkstoffen und Schutzstoffen dadurch herstellen kann, daß man Wirkstoffe mit wasserschwerlöslichen Fettsäureestern von Di- und Trisacchariden überzieht und die umhüllten Stoffe zu Tabletten verpreßt oder zu Suspensionen weiterverarbeitet.

Die Resorption der Arzneimittel kann dadurch verändert werden, daß den Fettsäureestern der Di- und Trisaccharide Fettsäuren, Glycerinester von Fettsäuren, niedrigschmelzende Wachse, wie z. B. Paraffinwachs oder Bienenwachs, sowie Lipide, wie z. B. Lecithin und Cholesterin, oder wasserlösliche bzw. wasserdispersierbare Fettsäureester von Di- und Trisacchariden zugesetzt werden.

Bei der Herstellung der umhüllten Wirkstoffe kann es zweckmäßig sein, daß man den geschmolzenen Umhüllungsstoffen zusätzlich noch Netzmittel zusetzt, um dadurch eine bessere Benetzung des Wirkstoffs herbeizuführen. Als Netzmittel können vorzugsweise nichtionogene Emulgatoren verwendet werden.

Die vorgenannten wasserschwerlöslichen, wasserlöslichen und leicht dispergierbaren Fettsäureester von Di- und Trisacchariden sind bekannt, und zwar aus: L. Osipow, D. Marra und W. C. York,

## Verfahren zur Herstellung von oral anzuwendenden Arzneimittelzubereitungen mit protrahierter Wirkung aus Wirkstoffen und Schutzstoffen

Anmelder:

Farbenfabriken Bayer Aktiengesellschaft,  
Leverkusen-Bayerwerk

Dr. Werner Scholtan, Wuppertal-Elberfeld,  
und Dr. Georg Matthaeus, Köln-Flittard,  
sind als Erfinder genannt worden

2

Soap and Chem. Special, 1956, S. 1, L. Osipow, Parfums, Cosmetiques, Savons, 131, S. 17 (1957), L. Osipow, F. D. Snell und W. C. York, Ind. Eng. Chem., 48, S. 1459 (1956), L. Osipow, F. D. Snell und A. Finchler, J. Am. Oil Chem. Soc., 33, S. 424 (1956), 34, S. 185 (1957), 35, S. 65 und 127 (1958).

Daß die Fettsäureester der Zucker für den beanspruchten Zweck geeignet sein würden, war durchaus überraschend, da eine große Anzahl anderer Fettsäureester als Umhüllungsstoff völlig ungeeignet ist, wie z. B. Isopropylpalmitat, die Fettöle, die Fette selbst usw.

Die erfindungsgemäß verwendeten Zuckerester besitzen auch gerade die gewünschte Aufspaltbarkeit durch Enzyme. Sie ist überraschend gering, und nur ein kleiner Teil der Verbindung wird unter physiologischen Bedingungen tatsächlich aufgespalten. Diese teilweise Spaltbarkeit genügt jedoch, um die Resorption des Arzneimittels im Organismus zu gewährleisten. Eine zu schnelle Spaltbarkeit würde dagegen einen nachteiligen Einfluß auf die protrahierte Wirkung ausüben.

Ein sehr wesentlicher Vorteil der beanspruchten Zuckerester ist auch die Tatsache, daß bei ihrer Spaltung physiologische Bruchstücke entstehen. Durch diese zwar nicht unerwartete, aber sehr vorteilhafte Eigenschaft zeichnen sich die Zuckerester vor allen anderen Umhüllungsstoffen aus.

Die erfindungsgemäß verwendeten Überzugstoffe erlauben es, eine Umhüllung von Wirkstoffen auch ohne vorhergehendes Lösen in organischen Lösungs-

909 787/385

BEST AVAILABLE COPY

mitteln herzustellen, so daß bei Verwendung dieser Stoffe wirtschaftlicher gearbeitet werden kann.

Die Herstellung der Überzüge kann dadurch vorgenommen werden, daß man das Arzneimittel in dem geschmolzenen Überzugsmaterial dispergiert und anschließend bei hoher Temperatur in einem Zerstäubungstrockner zerstäubt, oder dadurch, daß das Arzneimittel bei hoher Temperatur mittels einer Mischvorrichtung (Schnecke) mit dem Umhüllungsstoff vermischt wird. In diesem Falle muß das erhaltene Produkt nach dem Erkalten in einer Mühle zu einem Pulver vermahlen werden.

Die nach den verschiedenen Verfahren erhaltenen Pulver können entweder als solche verwendet oder anschließend granuliert oder zu Tabletten verpreßt oder in Wasser unter Verwendung von Suspensionshilfsstoffen zu einer Suspension weiterverarbeitet werden.

Gegenüber den reinen Arzneistoffen besitzen die so hergestellten Produkte, wie Tierversuche ergaben, eine gute protrahierte Wirkung.

#### Beispiel

120 g Saccharosepentastearat werden durch Erhitzen auf 100° C geschmolzen. In diese Schmelze werden 100 g 2-[4'-Aminobenzolsulfonamido]-4-methylpyrimidin dispergiert. Die Suspension wird anschließend bei 100° C durch Zerstäubung in einem

Zerstäubungstrockner in ein trockenes Pulver übergeführt.

#### PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von oral anzuwendenden Arzneimitteln Zubereitungen mit protrahierter Wirkung aus Wirkstoffen und Schutzstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man Wirkstoffe mit wasserschwerlöslichen Fettsäureestern von Di- und Trisacchariden überzieht und die umhüllten Stoffe zu Tabletten verpreßt oder zu Suspensionen weiterverarbeitet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man den Fettsäureestern der Di- und Trisaccharide Fettsäuren, Glycerinester von Fettsäuren, niedrigschmelzende Wachse, Lipide oder wasserlösliche bzw. wasserdispergierbare Fettsäureester von Di- und Trisacchariden zusetzt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man der als Umhüllungsstoff verwendeten Mischung nichtionogene Emulgatoren zusetzt.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Deutsche Patentschrift Nr. 939 283;

USA.-Patentschriften Nr. 2 698 822, 2 805 977;

Chemisches Zentralblatt, 1957, 9721, Miccicke.

BEST AVAILABLE COPY